

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004051

International filing date: 09 March 2005 (09.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US
Number: 60/622,618
Filing date: 28 October 2004 (28.10.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

17. 3. 2005

PA 1285948

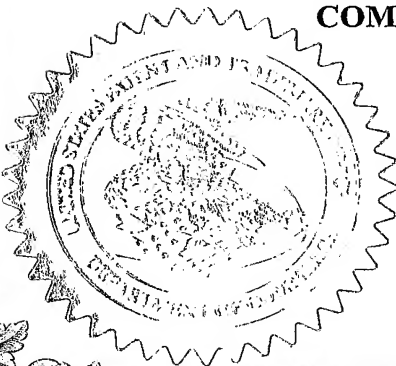
THE UNITED STATES OF AMERICA**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE****United States Patent and Trademark Office**

February 23, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/622,618**FILING DATE: October 28, 2004**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



P. R. GRANT
Certifying Officer

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Approved for use through 07/31/2006, OMB 0651-0032

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c).

Express Mail Label No.

60/622618



102804

INVENTOR(S)		
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Koichi	SHUDO	Tokyo, JAPAN
Hiroyuki	KAGECHIKA	Tokyo, JAPAN
Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto		
TITLE OF THE INVENTION (500 characters max):		
ACCELERANT FOR MEMORY FIXATION		
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS		
<input checked="" type="checkbox"/> The address corresponding to Customer Number: 7055		
OR		
<input checked="" type="checkbox"/> Firm or Individual Name GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.		
Address		
1950 Roland Clarke Place		
City Reston	State VA	Zip 20191
Country U.S.A.	Telephone (703) 716-1191	Fax (703) 716-1180
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)		
<input checked="" type="checkbox"/> Specification Number of Pages 12 (in Japanese)		
<input type="checkbox"/> Drawing(s) Number of Sheets _____		
<input type="checkbox"/> Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76		
<input type="checkbox"/> CD(s), Number of CDs _____		
<input type="checkbox"/> Other (specify) _____		
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT		
<input type="checkbox"/> Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.		
<input checked="" type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the filing fees.		
<input type="checkbox"/> Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.		
<input checked="" type="checkbox"/> The Director is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 19-0089		
A duplicative copy of this form is enclosed for fee processing.		
<input checked="" type="checkbox"/> invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.		
<input type="checkbox"/> Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____		

SIGNATURE Bruce H. Bernstein Reg. No. **33,329**

Date **10/28/04**

TYPED or PRINTED NAME **Bruce H. Bernstein**

REGISTRATION NO. **29,027**

TELEPHONE **(703) 716-1191**

(if appropriate)
Docket Number: **V26185**

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

【書類名】 明細書
【発明の名称】 記憶固定促進剤

【技術分野】

【0000】

本発明は記憶固定を促進する医薬に関するものである。

【背景技術】

【0000】

記憶とは、神経が成長とともに複雑な神経回路を脳内に作り、その神経回路に特定の情報が再生可能な状態で固定されるシステムである。記憶を担う大脳辺縁系の海馬において破壊された神経の接続部シナプスが復活することが発見され、記憶の必要に応じて脳内に新しい神経回路ができると推測されるようになった。そして、記憶には短期記憶、長期記憶の保存、及びその再生などの階層的なレベルがあることが分かってきた。短期記憶はわずかな時間だけ情報を覚えている段階であり、その後、この情報を覚える必要が出てきたときに短期記憶が長期記憶へと変わり、この情報は簡単に忘れない記憶として固定される。長期記憶は時間をかけて海馬から大脳皮質に転送され貯蔵されると考えられている。長期記憶はその記憶される内容によって宣言的記憶と手続的記憶とに分けられる。宣言的記憶とは言葉で説明できる記憶であり、手続的記憶とは身についていて意識なく動作できるいわばスキルの記憶である。宣言的記憶はさらにエピソード記憶と意味記憶に分類される場合もある。エピソード記憶とは個人的な体験の記憶であり、意味記憶とは勉強で覚えたような一般的な知識・情報に関する記憶である。アルツハイマー病で障害されるのは、主にエピソード記憶であり、この疾患では、自分がいつ、どこで、何をしたかという体験を覚えられないことが多い。

【0000】

一方、レチノイドはオールトランス-レチノイン酸または 9-シス-レチノイン酸が生理作用を発現するために必要な受容体（それぞれ3種類のサブタイプが存在する）に結合してレチノイン酸に類似する作用又はその一部の作用を発揮する化合物の総称である。レチノイドの神経変性疾患に対する作用については、例えば特表 2000-502707 号公報に記載されたレチノイドが神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）に有効であることが示唆されている。また、レチノイドレセプターの活性化によりドーパミン D2 レセプターの発現が上昇するとの報告がある（Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 94, pp.14349-14354, 1997）。レチノイドと記憶との関係については、老化マウスの記憶の減少がレチノイン酸（150 μ g/kg, s.c.）で回復するとの報告がある（J. Neurosci., 21, pp.6423-6429, 2001）。しかしながら、この論文で示唆されているのは、すでに固定された長期記憶の減少をレチノイン酸が抑制するということであり、短期記憶から長期記憶への固定プロセスに対してレチノイン酸の作用を示唆ないし教示したものではない。

【特許文献1】 特表 2000-502707 号公報

【非特許文献1】 J. Neurosci., 21, pp.6423-6429, 2001

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0000】

本発明の課題は、神経変性疾患などの疾患に伴う記憶の固定障害を予防及び治療するための医薬を提供することにある。より具体的には、記憶固定を促進することにより、神経変性疾患などに伴う記憶減退を予防及び／又は治療することができる医薬を提供することが本発明の課題である。

【課題を解決するための手段】

【0000】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドが優れた記憶固定促進作用を有していること、及びこのレチノイドがアルツハイマー病などの神経変性疾患などに伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療に極めて高い有効性を発揮できることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0000】

すなわち、本発明により、記憶固定を促進するための医薬であって、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドを有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、例えばアルツハイマー病などの神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。

【0000】

本発明の好ましい態様によれば、該レチノイドがレチノイン酸レセプター(RAR)・サブタイプ α 及びサブタイプ β に結合し、実質的にレチノイン酸レセプター・サブタイプ β に結合しないレチノイドである上記の医薬；該レチノイドが置換フェニル基と安息香酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドである上記の医薬；該レチノイドが4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸である上記の医薬；該レチノイドがジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル安息香酸を基本骨格とするレチノイドである上記の医薬；該レチノイドが4-[2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ[b,f][1,4]-チアゼピン-11-イル]安息香酸である上記の医薬；該レチノイドが4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロール-2-イル]安息香酸である上記の医薬が提供される。

【0000】

別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記レチノイドの使用；及び記憶固定の促進方法であって、上記のレチノイドの有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

本発明のさらに別の観点からは、4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸を有効成分として含む神経変性疾患、好ましくはアルツハイマー病又はパーキンソン病の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

【発明の効果】

【0000】

本発明の医薬は記憶固定に優れた作用を有しており、例えばアルツハイマー病などの神

経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0000】

本発明の医薬の有効成分としては、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドを用いることができる。より具体的には本発明の医薬の有効成分として下記の一般式：B-X-A（式中、Bは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは連結基を示し、Aはカルボン酸置換芳香族基又はトロポニル基を示す）で表されるレチノイドを用いることができる。本明細書において、レチノイドとはオールトランス-レチノイン酸または9-シス-レチノイン酸が生理作用を発現するために必要な受容体に結合してレチノイン酸に類似する作用又はその一部の作用を発揮する化合物のことであり、少なくとも1種以上のレチノイド様作用、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などの1種以上の作用を有している化合物を意味している。レチノイドであるか否かは、H. de The, A. Dejean: 「Retinoids: 10 years on.」, Basel, Karger, 1991, pp. 2-9に記載された方法により容易に判定できる。また、レチノイドは一般的にレチノイン酸レセプター(RAR)に結合する性質を有しているが、本発明の医薬の有効成分として用いられるレチノイドはRARのサブタイプ α (RAR α) 及びサブタイプ β (RAR β) に結合し、かつサブタイプ γ (RAR γ) には実質的に結合しないレチノイドであることが好ましい。レチノイン酸レセプター・サブタイプへの結合についても上記文献記載の方法により容易に確認することができる。

【0000】

Bで表される芳香族基としては置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。フェニル基上の置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。フェニル基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基を用いることができる（本明細書において低級とは炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個を意味する）。低級アルキル基としては直鎖又は分枝鎖のアルキル基が好ましく、より具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、又はtert-ブチル基などを挙げることができる。また、フェニル基上の置換基として、例えば、メトキシ基などの低級アルコキシ基、ハロゲン原子（ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい）、例えばトリメチルシリル基などの低級アルキル置換シリル基などを挙げることができる。フェニル基としては、例えば、2ないし4個の低級アルキル基で置換されたフェニル基、あるいは1又は2個のトリ低級アルキルシリル基で置換されたフェニル基などが好ましく、2ないし4個のアルキル基で置換されたフェニル基、又は2個のトリメチルシリル基で置換されたフェニル基などがより好ましい。

【0000】

フェニル基上に置換する2個の低級アルキル基が隣接する場合には、それらの2つの低級アルキル基は一緒になってそれらが結合するフェニル基の環構成炭素原子とともに5員環又は6員環を1個又は2個、好ましくは1個形成してもよい。このようにして形成される環は飽和でも不飽和でもよく、環上には1又は2個以上の低級アルキル基、例えばメチル基、エチル基などが置換していてもよい。上記の形成された環上には、好ましくは2～4個のメチル基、さらに好ましくは4個のメチル基が置換していてもよい。例えば、フェ

ニル環上に置換する2個の隣接する低級アルキル基が一結になって5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。Bで表される芳香族基としては、芳香族複素環基を用いてもよい。そのような例として、Bが置換基を有していてもよいベンゾフラニル基、好ましくはベンゾフラン-2-イル基、特に好ましくはBが4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル基であるレチノイドを例示することができる。

【0000】

Aで表されるカルボン酸置換芳香族基としてはカルボン酸置換フェニル基又はカルボン酸置換複素環基などを用いることができないが、4-カルボキシフェニル基が好ましい。Aが示すカルボン酸置換複素環基を構成する複素環カルボン酸の例として、例えばピリジン-5-カルボン酸などを挙げるができる。また、Aで表されるトロポロニル基?としてはトロポロン-5-イル基が好ましい。

【0000】

Xで表される連結基の種類は特に限定されないが、例えば、 -NHCO- 、 -CONH- 、 $\text{-N(R}^A\text{)-}$ (R^A は低級アルキル基、例えばシクロプロピルメチル基などを示す)、又は $\text{-C(R}^B\text{)(R}^C\text{)-}$ (R^B 及び R^C はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基などを示す)などを例示することができる。また、Xが2個の芳香族基であってもよい。例えば、Xがピロールジイル基である場合などを挙げるができる。さらに、Xで表される連結基とBで表される芳香族基とが結合して環構造を形成してもよい。そのような例として、B-X-Aで表されるレチノイドの基本骨格がジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル安息香酸又はジベンゾ[b,f][1,4]ジアゼピニル安息香酸となる場合を挙げるができる。なお、本明細書において「基本骨格」という用語は1又は2以上の任意の置換基が結合するための主たる化学構造を意味する。

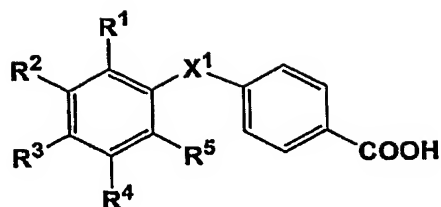
【0000】

好ましいレチノイドとして、例えば、フェニル置換カルバモイル安息香酸又はフェニル置換カルボキサミド安息香酸を基本骨格とするレチノイドを用いることができる。フェニル置換カルバモイル安息香酸又はフェニル置換カルボキサミド安息香酸を基本骨格とするレチノイドは種々知られている。フェニル置換カルバモイル安息香酸を基本骨格とするレチノイドの代表例としてAm80 (4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸, Hashimoto, Y., Cell struct. Funct., 16, pp. 113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp. 1300-1307, 1990を参照)、フェニル置換カルボキサミド安息香酸を基本骨格とするレチノイドの代表例としてTac101 (4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸, J. Med. Chem., 33, pp. 1430-1437, 1990)を挙げるができる。

【0000】

好ましいレチノイドとしては、例えば、下記の一般式(I):

【化1】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アルキル置換シリル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 のうち隣接するいずれか2つの基が低級アルキル基である場合には、それらが一緒になってそれらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに5員環又は6員環を形成してもよく（該環は1又は2以上のアルキル基を有していてもよい）、 X^1 は $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{NHCO}-$ を示す〕で表される化合物を挙げることができる。

【0000】

上記一般式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が示す低級アルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、又は *tert*-ブチル基などを用いることができる。上記の低級アルキル基上には1個又は2個以上の任意の置換基が存在していてもよい。置換基としては、例えば、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子などを例示することができる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が示す低級アルキル置換シリル基としては、例えば、トリメチルシリル基などを挙げることができる。

【0000】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 からなる群から選ばれる隣接する2つの低級アルキル基が一緒になって、それらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに5員環又は6員環を1個又は2個、好ましくは1個形成してもよい。このようにして形成される環は飽和、部分飽和、又は芳香族のいずれであってもよく、環上には1又は2以上のアルキル基を有していてもよい。環上に置換可能なアルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基などを用いることができ、好ましくは2～4個のメチル基、さらに好ましくは4個のメチル基が置換していてもよい。例えば、 R^2 及び R^3 が置換するベンゼン環と R^2 及び R^3 とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。

【0000】

他の好ましいレチノイドとしては、例えば、 $B-X-A$ で表されるレチノイドの基本骨格がジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル安息香酸又はジベンゾ[b,f][1,4]ジアゼピニル安息香酸であるレチノイドを挙げることができる。このレチノイドの一例は、例えば、特開平10-59951号公報に記載されている。このようなレチノイドの特に好ましい例として、例えば、HX630（4-[2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ[b,f][1,4]-チアゼピン-11-イル]安息香酸）を挙げることができる。また、 X が $-\text{N}(R^A)-$ であり、 B が芳香族複素環カル

ボン酸であるレチノイドとしては、例えば、2-[2-(N-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル-N-シクロプロピルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸を挙げることができる。上記の HX630 及び 2-[2-(N-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル-N-シクロプロピルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸はレセプターRXR のリガンドであることが知られているレチノイドである。また、X が 2 価の芳香族基であるレチノイドとしては、例えば、4-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロール-2-イル]安息香酸を挙げることができる。A がトロポロニル基である化合物としては、例えば、5-[[5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル]カルボキサミド]トロポロンなどを挙げることができる。

【0000】

本発明の医薬の有効成分としては、上記のレチノイドの塩を用いてもよい。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などの生理学的に許容される塩を本発明の医薬の有効成分として用いることができる。上記のレチノイドは、置換基の種類に応じて 1 個または 2 個以上の不斉炭素を有する場合があるが、これらの不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2 個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の医薬の有効成分として利用可能である。さらに、二重結合のシス又はトランス結合に基づく幾何異性体、及び幾何異性体の任意の混合物や、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の医薬の有効成分として用いることができる。

【0000】

本発明の医薬は、記憶の固定を促進する作用を有しており、例えば神経変性疾患や老化などに伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、薬物依存症、自律神経異常などの疾患を挙げることができるが、これらに限定されることはない。記憶のプロセスでは短期記憶が長期記憶へと変わり、簡単には忘れない記憶として固定されるが、本発明の医薬は短期記憶を長期記憶として固定するプロセスの障害（本明細書においてこれを記憶固定障害と呼ぶ）を改善し、短期記憶からの長期記憶の形成を促進する作用を有している。本明細書において用いられる長期記憶の用語には宣言的記憶及び手続的記憶とが包含され、さらに宣言的記憶にはエピソード記憶及び意味記憶が包含されるが、本発明の医薬では、これらの長期記憶のいずれに対しても記憶固定を改善できる。本発明の医薬の記憶固定作用は、例えば受動的回避反応を指標として客観的に判定することが可能であり、本明細書の実施例にはその具体的方法が示されているので、当業者は本発明の医薬の作用を容易に確認できる。

【0000】

本発明の医薬は、上記のレチノイド及びその塩、並びにそれらの水合物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の 1 種または 2 種以上を有効成分として含んでいる。2 種以上の異なるレチノイドを組み合わせて投与することにより好ましい有効性が得られることがある。本発明の医薬としては上記の物質それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業

者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。

【0000】

上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【0000】

本発明の医薬の投与量は特に限定されず、患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。一般的には、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01~1,000 mg 程度の範囲で用いることができるが、上記の投与量は適宜増減することができる。

【実施例】

【0000】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1

6週齢のSlc:Wistar雄性ラットを用いて1週間の検疫期間を含む予備飼育の後に動物を実験に供した。予備飼育及び実験期間をとおして温度 22±3℃、湿度 50±20%、照明 12 時間 (8:00~20:00) の環境下で動物を個別に飼育し、固形飼料 (ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社) 及び水道水を自由に与えた。動物を体重を指標として群分けし (10 匹/群)、記憶の獲得及び再生試行を行った。各試行はシャトル型回避実験箱を用いて行い、片側を明室、もう一方を暗室とし、2室の間に開閉式の仕切りを設けて暗室のみ通電するようにセットした。動物を明室に入れ、暗室に移動するまでの時間 (潜時) を5分間まで測定し、ラットが暗室に移動した場合には仕切りを閉めて通電によるショックを与えた。

【0000】

動物には試行の30分前にスコポラミン 0.5mg/kg を皮下投与し、この操作を7日間継続して行った。抗コリン剤であるスコポラミンは線条体においてムスカリン性アセチルコリン受容体を遮断し、新たな記憶の獲得を阻害することが知られている (日薬理誌, 97, pp. 351-359, 1991)。3日目以降はスコポラミン投与3時間前に被験物質 (Am80: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸, 10mg/kg/day) を経口投与した。得られた数値は各群で平均値及び標準偏差を算出し、対照群 (Am80 無投与) と Am80 投与群との間で F 検定により等分散性の検定を行い、等分散の場合には Student の t 検定、不等分散の場合には Aspin-Welch の t 検定により有意差の有無を判定した。表1に結果を示す。Am80 投与群では投与開始より徐々に潜時が延長し、5日目以降では対照群との間に有意差が認められた。

【0000】

【表1】

投与量 (mg/kg/day)	反応潜時 (秒)						
	1 ^{a)}	2	3	4	5	6	7
0 (対照)	20 ±4	12 ±4	21 ±5	44 ±10	52 ±6	53 ±4	57 ±7
10	15 ±4	14 ±4	26 ±5	88 ±19	149** ±29	163** ±30	162** ±29

a) 経過日数 (日)

** $p < 0.01$, 対照群と投与群との間でF-t検定により有意差あり

各群について上段は平均値、下段は標準誤差を示す。

【0000】

例2

例1と同様にして、スコポラミンの投与量を0.25mg/kg又は0.5mg/kgとしてAm80を2mg/kg、5mg/kg、又は12.5mg/kg、Tac101 (4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸)を30mg/kg、HX630 (4-[2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)ジベンゾ[b,f][1,4]-チアゼピン-11-イル]安息香酸)を10mg/kg投与して試験を行った。また、Am80(5mg/kg)及びHX630(10mg/kg)の併用についても同様に試験を行った。薬剤投与は2日目から行った。例1の結果と同様にAm80投与群、Tac101、及びHX630投与群、並びにAm80とHX630の併用群では対照群に比べて徐々に潜時が延長した。

【0000】

【表 2】

投与量(mg/kg/day)				反応潜時 (秒)				
SCP	Am80	Tac101	HX630	1 ^{a)}	2	3	4	5
0.5	-	-	-	13 ±2	18 ±3	17 ±2	23 ±3	33 ±1
0.25	-	-	-	10 ±2	15 ±2	15 ±4	30 ±6	42 ±5
0.5	2	-	-	14 ±5	9 ±1	23 ±3	24 ±3	38 ±3
0.5	5	-	-	19 ±4	18 ±2	38 ±6	52 ±5	71 ±4
0.5	12.5	-	-	15 ±4	24 ±2	43 ±10	74 ±3	133 ±12
0.25	5	-	-	14 ±3	15 ±3	53 ±14	80 ±12	155 ±17
0.5	-	30	-	19 ±9	21 ±4	47 ±7	69 ±3	107 ±4
0.5	-	-	10	18 ±5	21 ±2	30 ±3	33 ±2	51 ±3
0.5	5	-	10	11 ±3	17 ±5	57 ±11	60 ±5	102 ±12

a) 経過日数 (日)

各群について上段は平均値、下段は標準誤差を示す。

SCP : スコポラミン

【0000】

例 3

例 2 と同様にしてスコポラミンの投与量を 0.25mg/kg とし、4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロール-2-イル]安息香酸(IT-K-1001)を 10mg/kg 経口投与した。表 3 に結果を示す。この化合物は顕著にスコポラミンの効果を抑制した。

【0000】

【表 3】

投与量 (mg/kg/day)		反応潜時 (秒)							
SCP	IT-K-1001	1 ^a	2	3	4	5	6	7	8
—	—	16 ±4	134 ±50	152 ±41	201 ±24	300 ±0	292 ±8	300 ±0	300 ±0
0.25	—	27 ±3	28 ±8	31 ±6	43 ±11	47 ±7	49 ±8	58 ±7	73 ±5
0.25	10	22 ±4	11 ±2	106 ±43	115 ±41	206 ±46	291 ±9	300 ±0	281 ±19

a) 経過日数 (日)

各群について上段は平均値、下段は標準誤差を示す。

SCP : スコポラミン

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項1】 記憶固定を促進するための医薬であって、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドを有効成分として含む医薬。

【請求項2】 神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療のための医薬として用いる請求項1に記載の医薬。

【請求項3】 該レチノイドがレチノイン酸レセプター(RAR)・サブタイプ α 及びサブタイプ β に結合し、実質的にレチノイン酸レセプター・サブタイプ γ に結合しないレチノイドである請求項1又は2に記載の医薬。

【請求項4】 該レチノイドが置換フェニル基と安息香酸とが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイドである請求項3に記載の医薬。

【請求項5】 該レチノイドが4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸である請求項4に記載の医薬。

【請求項6】 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸を有効成分として含む神経変性疾患の予防及び／又は治療のための医薬。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アルツハイマー病などの神経変性疾患に伴う記憶固定障害の予防及び／又は治療に有効な医薬を提供する。

【解決手段】 記憶固定を促進するための医薬であって、非天然型のレチノイド、好ましくは芳香環と芳香族カルボン酸又はトロポロンとが連結基を介して結合した基本骨格を有するレチノイド、好ましくは4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸又は4-[(3,5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボキサミド]安息香酸を有効成分として含む医薬。